

## الفصل الثاني

### كريات الدم الحمراء

يندرج الدم- على النقيض مما قد يظن البعض- تحت الأنسجة، بيد أنه يعتبر- في الوقت ذاته- نسيجاً خاصاً على درجة عالية من التخصص، يتألف من أنواع مختلفة من الخلايا توجد معلقة في وسط سائل، يعرف اصطلاحاً بـ بلازما الدم. فثمة ثلاثة أنواع مختلفة من الخلايا تدور مع الدم وهي:

○ خلايا الدم الحمراء erythrocytes: وهي خلايا ممتاثلة تماماً، من حيث شكلها، ووظيفتها.

○ خلايا الدم البيضاء leukocytes: وهي خلايا غير ممتاثلة، تختلف في أحجامها، ووظائفها.

○ الخلايا الثرومبية thrombocytes أو الصفائح الدموية blood platelets: وهذه العناصر متجانسة أيضاً، يشبه بعضها بعضاً، من حيث الشكل، والوظيفة. تتركز الوظيفة الأساسية لكريات الدم الحمراء في نقل الأكسجين، في حين أن الوظيفة الأساسية لكريات الدم البيضاء، تتمثل في الدفاع عن الجسم ضد مسببات العدوى المختلفة، إضافة إلى دورها في أثناء حدوث التلفيات أو الإيذاءات التي تنتاب الأنسجة. أما الصفائح الدموية فمرتبطة مباشرة بسلامة الدم، ومن ثم فإنها تحول دون فقدانه.

وقد أوضحت البحوث العلمية أن الطلائع الأولى، من الأنواع المختلفة من خلايا الدم. والتي تم تعيينها في أجنة الإنسان المبكرة، قد وجدت في كيس المنح. وما إن يحين الشهر الثالث من عمر الجنين حتى يستغرق الكبد بشكل أساسي في عملية تكوين الدم haematopoiesis. أما فيما بين الشهر الرابع والخامس من عمر الجنين، فإن عملية تكوين الدم تبدأ نشاطها في نخاع العظم. ثم تسود هذه العملية، وتصل إلى

قمة نشاطها. فيما بين الشهر السابع والثامن من عمر الجنين. أما عند ميلاد الطفل. فيشارك الهيكل العظمي بأكمله، في عملية تكوين دم الوليد. حيث يعتبر من الناحية الفعلية كنخاع نشط، لأداء هذه العملية. في حين ينحصر النشاط النخاعي خلال فترتي الطفولة والمراهقة، في العظام الطويلة. حتى إذا تخطى الفرد فترة العشرين من عمره. انحصر النشاط التكويني للدم في نخاع العظم الموجود بالهيكل الجذعي (الذي يتمثل في: عظام الخلع، والقص. والفقرات، والترقوتين واللوحتين وعظمة الحوض) إضافة إلى عظام الجمجمة، بينما لا تزال النهايات الإنسية (القريبة) لكل من عظام العضدين والفخذين تشارك بقدر ضئيل في هذه العملية.

هذا، ويتألف نخاع العظم- في البالغين- من جزر نخاعية خلوية نشطة، يفصل فيما بينها ويدعمها- في الوقت ذاته- حواجز من الدهون. وفي فترة ما بعد الخمسين من عمر الإنسان، فإن نخاع العظم الأصفر (الدهني)، غير النشط، يتزايد على حساب نخاع العظم الأحمر النشط.

وعادة ما يتم أخذ عينات من نخاع العظم، لعمليات الفحص والتحليل، وذلك من خلال ثقب يتم عمله في عظمة الفحص. ويظهر الفحص المجهرى (الميكروسكوبى) أعداد ونسب مختلف أنواع خلايا الدم التى يتم تكوينها، وهى عملية ذات أهمية كبيرة فى تشخيص وعلاج أمراض الدم.

وقد تبين أن نخاع العظم، نسيج يتميز بكثرة الإمداد بالأوعية الدموية. حتى يتم تزويده جيدا بالمغذيات المختلفة، فعملية تكوين الدم تتم خارج الأوعية الدموية. وتقع الخلايا الجذعية، التى تتكاثر وتتمايز، لتكوين خلايا الدم الناضجة، بين الجيوب sinuses وأشباهاها sinusoids. فى نخاع العظم الأحمر، حيث يتم تمريرها إلى تيار الدم عقب نضحها فقط، وذلك من خلال ثقوب، فى جدران تلك الجيوب، عن طريق عملية تعرف بالتسلل أو التفتت diapedesis.

وتتباين خصائص وملامح وصفات الأنواع الثلاثة. من خلايا الدم، فى معدلات إنتاجها، وفى فترة حياتها، وفى توزيعها فى الجسم، وفى معدلات تحطمتها وتكسيرها.

## الجوانب الكيميوحيوية فى تكوين كريات الدم الحمراء

كريات الدم الحمراء عبارة عن خلية معقدة. يتألف غشاؤها من الدهون والبروتينات. أما الخلية ذاتها ففى داخلها بعض الوسائل الأيضية، المصممة خصيصا لتعمل على الحفاظ على وظيفة الهيموجلوبين. ويحيط بالخلية غشاء يصنع الحدود فيما بين البيئة خارج الخلية وما تحتوى عليه من بلازما الدم الذى يحيط بها، والبيئة الداخلية بما تحتوى عليه من محلول مركز من الهيموجلوبين. فيعمل هذا الغشاء كحاجز يقوم بصيانة ما بداخل الخلية من تركيبات أيونية ووسائط أيضية، بحيث تختلف هذه كثيرا عما يوجد منها فى البيئة الخارجية التى تحيط بالخلية. ولهذا السبب، فإن هذا الغشاء يتعمص على الذوبان فى المحاليل المائية، ولذلك فإن غشاء كريات الدم الحمراء، فى الإنسان، يتكون نصفه تقريبا من الدهون المرتبة على هيئة طبقة مزدوجة. فضلا عن ذلك، يحتوى الغشاء أيضا على مضخات تسهل مرور أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والجلوتاثيون، كما يساعد أيضا فى نقل جزيئات الجلوكوز. وتقوم بهذه الوظائف بروتينات الغشاء الخلوى.

هذا، ويحتمل أن كثيرا من أنواع الشذوذ، فى مكونات وتفاعلات الهيكل التركيبى للغشاء الخلوى، يتم التعرف إليها عند الدراسة الشاملة والمستفيضة لأوجه الخلل، التى تؤدى إلى تحلل الدم. ومن المحتمل أن التغيرات الشكلية (المورفولوجية) المحدودة، التى يمكن ملاحظتها سريريا (اكلينيكيا) فى مسحة (فيلم) من الدم، لحالة من حالات أنيميا تحلل الدم، قد تعطينا الشكل النهائى العام لكثير من أوجه الشذوذ البيوكيميائية المحددة والمتباينة، فى مثل هذا التركيب الغشائى غير الطبيعى.

وتفتقر كريات الدم الحمراء البالغة إلى الوسائل التخليقية الحيوية، ومع ذلك فإن لها قدرة على الحياة لمدة قد تصل إلى حوالى ١٢٠ يوما. وتنشأ كريات الدم الحمراء من خلية جذعية، وفى أثناء تكوينها، تكابد وتمر بعدة تغيرات شكلية وكيميوحيوية، حتى تستطيع القيام بوظائفها خلال كل طور من أطوار نموها وتكوينها.

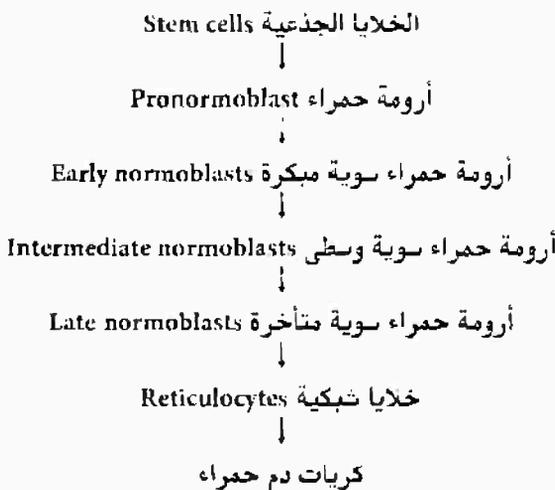
فلسيفة الأرومة النسوية pronormoblasts والأرومة الحمراء النسوية المبكرة early normoblasts لا يزال بحوزتيهما الحمضان النوويان DNA و RNA . وكذا القدرة على تخليق الأحماض النووية والنويدات والبروتينات. وتستطيع هذه الخلايا أن تستخلص الطاقة من جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوزين ATP. الناتج عن دورة كربس، والتحلل اللاهوائي للجلوكوز، ومن مسار السكر السداسي - الخماسي الفوسفاتي hexose - pentose phosphate pathway . وفي أثناء نضج الأطوار المتوسطة لكرة الدم الحمراء، تفقد الأرومة الحمراء النسوية متعددة الألوان polychromatic normoblasts القدرة على تخليق الدنا. ويتم لفظ النواة من خلايا الأرومة الحمراء النسوية المتأخرة، حيث يتم فقدان أغلب جزيئات الدنا. وفي هذا الطور من أطوار النمو يتوقف التخليق الجديد لل RNA . وفي الطور الشبكي reticulocyte، فإن الرنا الموجود يكون على هيئة رنا مرسال وناقص وريبوسومي.

وتظهر الجسيمات المحتوية على الحديد siderosomes ابتداء من طور الأرومة الحمراء النسوية المبكرة. أما عملية تكوين الهيموجلوبين فتتدو بوضوح في الطور المعروف بالأرومة الحمراء النسوية المتوسطة. وهي المسئولة عن الصبغ القاعدي والحامضي المختلط للسيرتوبلازم. وتستمر عملية التخفيف haemoglobinization (أي تكون الهيموجلوبين) حتى الطور الشبكي (الشكل ١ - ٢).

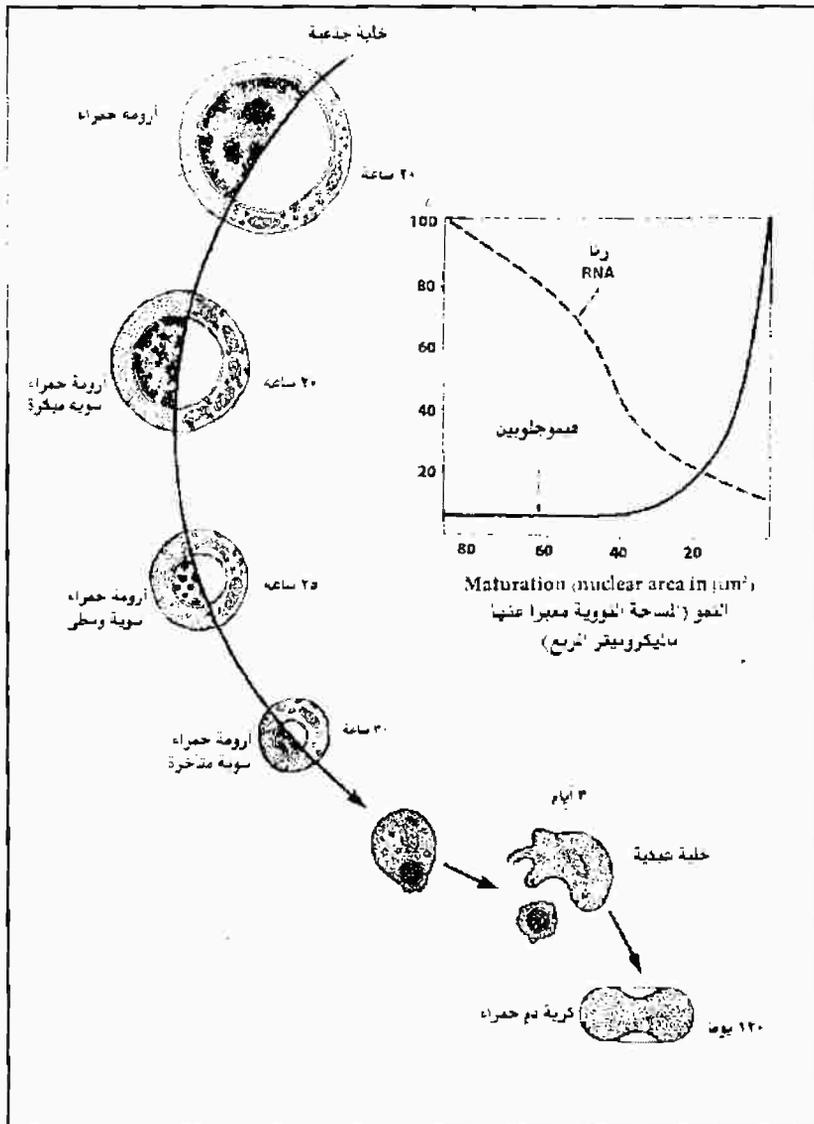
ومن المهم في هذا السياق أن نقول: إنه عند الافتقار إلى الكثير من البيانات المتوافقة. فمن الممكن اعتبار أن ١٨ ساعة هي المدة التقريبية اللازمة لكل طور من أطوار النمو. وبعد نضج النواة، والتخلص من إنتاج المزيد من الرنا المرسال mRNA، فإنه يتدو اختفاء تدريجي للدقائق الريبوسومية، والميتوكوندريا، ومراكز الارتباط الخاصة بالترانسفيرين transferrin، وخلال فترة من يومين إلى ٤ أيام يتحول الطور الشبكي إلى كرية دم حمراء ناضجة. وعلى ذلك فإن كرية الدم الحمراء الناضجة قد فقدت الرنا. وأغلب الدنا، كما تفتقر أيضا إلى أنزيم السكسينيت ديهيدروجينيز، والسيتوكرومات المتضمنة في كل دورة كربس وسلسلة نقل الإلكترونات.

وعلى هذا، فإن هذه الخلية تستخلص طاقتها على هيئة جزيئات ثلاثي فوسفات الأدينوزين المتخلى من التحلل اللاهوائي للجلوكوز أو الجلكتة، ومن مسار تحويلة

السكر السداسي - الخماسي الفوسفاتي. وليس لهذه الخلية القدرة على إنتاج الرنا. او الدنا. أو أية بروتينات جديدة. فالدور الرئيسي لكريات الدم الحمراء هو نقل جزيئات الأكسجين. وهي عملية لا تتطلب كثيرا من الطاقة. وعلى الرغم من ذلك، فإن الطاقة المطلوبة لصيانة مستويات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلية، والحفاظ على حديد الهيموجلوبين في صورته المختزلة على هيئة حديدوز، وصيانة مجموعات السلفهايدريل -SH الخاصة بالأنزيمات، والهيموجلوبين في صورته النشطة، وفي الحفاظ أيضا على شكل الخلية. فغشاء الخلية غشاء شبه منفذ، يسمح بحركة الأيونات الموجبة ضد التدرج التركيزي. والطاقة اللازمة لهذه العملية يتم الحصول عليها من جزيئات الـ ATP خلال عملية الجلوكزة (التحلل اللاهوائي للجلوكوز). أما بالنسبة للبروتينات والوسائط الأيضية المفرة فإن غشاء الخلية غير منفذ بالنسبة لها. أما جزيئات الجلوكوز والمانوز والفركتوز، فتمر خلال غشاء الخلية بسهولة ويسر. ويقف معدل مرور الجلوكوز كلما زاد تركيزه في الخلية. ويحمل غشاء كرة الدم الحمراء أيضا مستضدات جميع فصائل الدم. فقد لوحظت الأجسام أو الدقائق الخاصة بالمستضدات: A و B وعامل رصاص في الجزء الخاص بالشفط eluin fraction.



شكل (١): يوضح الأطوار المختلفة خلال نمو كريات الدم الحمراء



شكل (٢): يوضح الأطوار المختلفة في أثناء نمو كروية دم حمراء

- وتحتوى كريات الدم الحمراء، إضافة إلى مكوناتها الأساسية الهيموجلوبين، على محتويات خلوية أخرى مثل:
- ١- الأنزيمات.
  - ٢- عناصر معدنية، مثل: الحديد (Fe). النحاس (Cu).
  - ٣- أيونات موجبة، مثل: أيونات البوتاسيوم (K<sup>+</sup>). أيونات الصوديوم (Na<sup>+</sup>). أيونات الكالسيوم (Ca<sup>2+</sup>).
  - ٤- أيونات سالبة، مثل: أيونات الكلورايد (Cl<sup>-</sup>). أيونات البيكربونات (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). أيونات الفوسفات (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>).

### غشاء كريات الدم الحمراء:

يتكون غشاء كريات الدم الحمراء من طبقة مزدوجة من جزيئات الدهون، جزيئات البروتين، وجزيئات الكربوهيدرات. وتوجد الجزيئات الأخيرة بشكل أساسى على هيئة دهون نشوية glycolipids و بروتينات نشوية glycoproteins على السطح الخارجى لكريات الدم الحمراء، وهذه الجزيئات هى المسئولة بشكل أساسى عن نوع فصيلة الدم المحددة، أى مسئولة عن المستضادات من النوع A والنوع B أو كليهما. أما بروتينات الغشاء الخلوى فتتمثل فى نوعين هما: بروتينات طرفية وأخرى تكاملية. أما البروتينات الطرفية، فتشكل شبكة خيطية كثيفة، تقع تحت الغشاء مباشرة، وتتألف من نوعين من البروتينات يعرفان بالأكتين actin والاسبيكترين spectrin، اللذين يؤلفان الهيكل الخلوى للخلية، بما يقوم به من دور مهم يحفظ لها شكلها. أما البروتين الثانى، الذى يعرف بالبروتين التكاملى، فيتكون هو الآخر من نوعين هما: البروتين ٣ والبروتين النشوى A، اللذين يرتبطان جيدا (بإحكام)

بالغشاء فيقومان بدور الكلايب anchors بالنسبة للهيكال الخلوى. أما الوظيفة الأخرى للبروتينات التكاملية فتتعمل فى دورها كمواقع ارتباط لأنزيمات التحلل اللاهوائى للجلوكوز glycolysis، وقنوات النقل، والمضخات الأيونية النشطة.

### هرمون الإريثروبيوتين:

على الرغم من توفر الأدلة على وجود التنظيم الهرمونى، فى عملية تكوين الكريات الحمراء منذ عام ١٩٠٦م، إلا إنه كان علينا الانتظار لمدة ٥٠ سنة أخرى، حتى نتأكد من هذه الحقيقة، حيث يعمل هرمون الإريثروبيوتين- بشكل أساسى- على الخلايا الملعة المكونة للدم الأكثر نضجا والتزاما، والتي ستكون خلايا الدم، أما الخلايا الأقل نضجا فلا تتأثر بهذا الهرمون. وثمة دليل تجريبى يؤكد بث النشاط فى خلايا نخاع العظم الطبيعية المنزرعة، أمكن ملاحظته خلال ٥٠ دقيقة من إضافة هرمون الإريثروبيوتين إلى وسط الاستزراع.

ويبدو جليا أن الكتلة الخلوية الدوارة (كمية الخلايا الحمراء) هى المحدد المهم، لمهام هذا الهرمون الساحر المعروف بالإريثروبيوتين، ولا بد أن آلية دقيقة يتعين توفرها لصيانة تلك الكتلة الخلوية الدموية طوال حياة الكائن الحى. أما المحرض الأقوى لإنتاج هذا الهرمون فيتمثل فى نقص الأكسيجين anoxia، والواقع أن الدراسات الخاصة بحالات نقص الأكسيجين، قد أدت إلى الحصول على كثير من المعلومات حول هذا الهرمون، وطبيعة عمله، بقدر كبير من الدقة. فضلا عن ذلك، فإن الإنتاج النشط لهذا الهرمون، هو العامل المشترك، لحالات نقص الأكسيجين المختلفة، وقد يؤدي هذا إلى داء فرط الكريات الحمر excessive erythrocytosis، التى سوف نتعرض لوصفها لاحقا.

هذا، ويقل إنتاج هذا الهرمون عند الإفراط فى نقل الدم إلى المريض overtransfusion، أى نقل كمية كبيرة من الدم. تزيد على حاجة المريض. أما فى حالة المرض المعروف بكثرة الكريات الحمر الحقيقية polycythemia rubra vera، فإن الزيادة الهائلة فى إنتاج كريات الدم الحمر. تتم نتيجة شذوذ فى الخلايا الجذعية، وهى حالة ليست مرتبطة بهرمون الإريثروبيوتين. وتؤدي هذه الحالة إلى نقص فى إنتاج الهرمون،

والذى يمكن تنشيط إفرازه بتقليل الكتلة الخلوية الدموية عن طريق الفصد venesection أو الخنزع الوريدي. ومن المتوقع حدوث زيادة فى إنتاج هرمون الإريثروبويتين، فى الكثير من حالات الأنيميا، إلا أن الأنيميا الثانوية، الناتجة عن أنواع العدوى المختلفة وحالات فقر الدم القفنجى neoplastic conditions (أنيميا الأمراض المزمنة) فإن الزيادة المتوقعة فى الهرمون قد لا تتم.

وتمثل الكلية المصدر الرئيسى فى الجسم، لإنتاج هرمون الإريثروبويتين. وعلى الرغم من ذلك، فهناك أيضا دلائل على إنتاج هذا الهرمون خارج نطاق الكلية، تحت ظروف استثنائية معينة. فثمة دلائل قوية تشير بأن هناك عاملا كلويا، وهو عبارة عن أنزيم يعمل على مادة طلعة precursor يحولها إلى المادة الفعالة. وعلى ذلك فليس من العجيب أن يقل إنتاج هرمون الإريثروبويتين فى حالات أمراض الكلى المزمنة- ويعتبر هذا من الأسباب الرئيسية للأنيميا فى هذه الحالات. وعلى الرغم من ذلك، فالعجيب حقا أن نجد أن أمراضا معينة- من بينها الكارسينوما الكلوية، أو سرطان الكلى- قد ترتبط بزيادة إنتاج الإريثروبويتين، وظهور حالة تعرف بمرض كثرة عدد كريات الدم الحمراء erythrocytosis.

ضلت معلوماتنا حول هرمون الإريثروبويتين محدودة، نتيجة لصعوبة طرق التحليل البيولوجية لهذا الهرمون، والتي ظلت إلى فترة قريبة هى الوسيلة الوحيدة لتعيين مستويات هذا الهرمون. وقد أتاحت- مؤخرا- طرق التعيين من خلال حيوانات التجارب *in vivo methods*، والتي ثبتت أهميتها من الناحية السريرية (الإكلينيكية). ومن حسن الطالع، فإن مستويات الإريثروبويتين فى بلازما الدم تنعكس جيدا فى البول، وبذلك يمكن تحليل كمية تتراوح بين ١٠ إلى ٢٠ مليلترات (١٠-٢٠ سم<sup>٣</sup>) من بول المريض لنقف على مستوى الهرمون فى الدم.

وقد تبين حديثا، أنه حيال نقص تزويد الجسم المستمر بالأكسجين، فإن نخاع العظم الأحمر يستجيب، على الفور، بإنتاج مزيد من الكريات الحمراء. ويقم هذا عن طريق زيادة إنتاج هرمون الإريثروبويتين عن طريق الكلى، كرد فعل مباشر لنقص الأكسجين. وعلى هذا، فإن المرضى يتعرضون عادة إلى حالة من حالات الأنيميا الحادة، عقب استئصال كُلامهم.

## عدد الكريات الحمر:

يتم عادة فحص وعد كريات اندم الحمراء. في جميع الأشخاص الذين يعانون من الأمراض الخطيرة. وذلك لأهمية التأكد من وجود فقر الدم المعروف بالأنيميا وكثرة الكريات البيضاء Leucocytosis.

وثمة أنواع أخرى من الشذوذ، يمكن استكشافها في الدم سواء عن طريق الفحص الكيفي أم التعيين الكمي للدم. أما بالنسبة للتحاليل التقليدية (الروتينية) والإجراءات المرتبطة بها فستعرض لها في فصل مستقل؛ ذلك أن تعيين عدد كريات الدم الحمراء. قد اعتبر منذ فترة طويلة. من الإجراءات الأساسية في علم الدم. فكريات الدم الحمراء هي من الأقسام الخلوية الرئيسية في الدم. وبالرغم من هذا، فإنها لا تعتبر خلايا حقيقية، ويرجع ذلك إلى أنها تفتقر إلى الأنوية والعضيات الخلوية الأخرى، كنيبتوكونديريا. وأجهزة جولجي، والشبكات الإندوبلازمية، إلى آخر هذه الأنواع من التراكيب والعضيات الخلوية، وربما لهذا السبب تعرف هذه الخلايا أيضا بالكريات الحمراء red corpuscles.

ويتأثر عدد الكريات الحمر بعدة عوامل منها: نوع الشخص ذكرا كان أم أنثى (فالعديد عال نسبيا في الذكور عنه في الإناث). كذلك يؤثر العمر في عدد الكريات الحمر (فهو عال في حديثي الولادة ثم يقل في الأطفال، الذين يتميزون بمعدل نمو عال، وكذلك يقل عددها في كبار السن). أما تعاطي العقاقير المختلفة فقد يؤثر أيضا في عدد الكريات الحمر. كذلك فإن انتقال الأشخاص للعيش في الأماكن المرتفعة عن مستوى سطح البحر، كالمناطق الجبلية العالية، يعد أيضا من العوامل التي تؤثر بشدة في عدد الكريات الحمراء.

ويتراوح عدد كريات الدم الحمر فيما بين ٥.٤ كرية دم حمراء/مم<sup>٣</sup> في دم البالغين من الذكور، و٤.٨ كرية دم حمراء/مم<sup>٣</sup> في دم الإناث البالغات.

## الشكل والحجم:

توصف كريات الدم الحمراء- عادة- بأنها عبارة عن أقراص مستديرة الشكل، مقعرة الوجهين، تفتقر إلى وجود أنوية، وهذا على العكس من جميع خلايا الجسم

الأخرى. وقد يصل قطر كريات الدم الحمراء إلى ٧,٢ ميكرومتر، أما سبكها فيصل إلى ٢,٢ ميكرومتر، وعلى هذا فقد يصل حجمها إلى حوالي ٩٠ ميكرومتر مكعباً ( $90 \mu\text{m}^3$ ). وتحتوى الكريات الحمر على صبغة تنفسية حمراء، تعرف بالهيموجلوبين، بيد أنها تنفق إلى التراكيب الخلوية المعقدة كالميتوكوندريا، والريبوزومات، والشبكات الإندوبلازمية، وغيرها (شكل ٣).



شكل (٣): يوضح الشكل العام لكريات دم حمراء فى الإنسان. لاحظ الشكل مقعر الوجهين للكرية والذي يميز كريات الدم الحمراء فى الثدييات.

وترتكز أهمية الشكل المقعر الوجهين للكريات على الحقائق التالية:  
 ١) يوفر هذا الشكل مساحة سطح كبيرة نسبياً، خاصة عند مقارنتها بالشكل الكروي للخلايا الأخرى، ذات الحجم المتماثلة.  
 ٢) كما يعطى هذا الشكل مرونة عالية للكريات الحمر، حتى يمكنها أن تنثنى وتنحن وتتلوى، حينما تعترضها الأماكن الضيقة، التى يمر فيها الدم، كالشعيرات الدموية الدقيقة مثلاً، دون أن تتلف هذه الكريات أو تتمزق أو تنفجر.

## اللقافات المتراسة:

تكوين اللقافات المتراسة rouleaux هي من الظواهر غير المحددة، التي تبديها الكريات الحمر حينما تسكن ولا تتحرك، فتتراص وجهاً لوجه كقطع العملات المعدنية. وتبدو هذه الظاهرة بشكل أوضح، حينما تتزايد أعداد الجزيئات الغروانية العملاقة بشكل كبير، مثل جزيئات الفيبرينوجين والجلوبيولين في الدم.

## تكوين الخلايا

يتم تكوين وتجديد كل من خلايا الدم الحمراء والبيضاء بشكل مستمر دون توقف، حتى تحل الخلايا الجديدة محل الخلايا القديمة، التي فقدت وظيفتها وأصبحت عرضة للتحلل والاندثار. وعلى ذلك، فلا بد أن يظل نخاع العظم الأحمر نشطاً طوال الوقت، حتى يتمكن من استكمال النقص الحادث في كريات الدم باستمرار. فتحل الخلايا الجديدة المتكونة منه محل الخلايا النافقة. ولكي يتمكن نخاع العظم من أداء هذه المهمة على خير وجه، فإن خلاياه تنقسم انقسامات متكررة حتى يحافظ على ثبات أعداد كل من الكريات الحمر والخلايا البيض في الجسم. وقد تتأثر الانقسامات الخلوية بعدة عوامل منها:

الأشعة المؤينة. ومن مصادر هذا النوع من الأشعة: الأشعة السينية، والنظائر المشعة والمفاعلات النووية. فالجرعات العالية من هذه الأشعة تعوق نخاع العظم الأحمر من تصنيع كل من الكريات الحمر والخلايا البيض، وكذا الصفائح الدموية التي تعرف أيضاً بالخلايا الثرمبية. وثمة حالة أخرى مشابهة لهذا التوقف والاضطراب في تكوين خلايا الدم، تعرف باضطراب أخلاط الدم blood dyscrasia، توجد أيضاً في بعض المرضى الذين يتعاظون عقاقير أو يتعرضون لمواد معينة كالبيرزين ومشتقاته. ويعرف الفشل في تكوين خلايا الدم الحمراء بفقر الدم اللاتنسجي aplastic anemia.

أما نقص عدد كريات الدم البيضاء في الدم، فيعرف بفقر الكريات البيض leucopenia. أما انخفاض كريات الدم البيضاء المحببة (التي يحتوي سيتوبلازمها على حبيبات دقيقة، تظهر عند صبغها) فيسمى نقص الكريات المحببة agranulocytosis or agranulocytopenia.

أما نقص تكون الصفائح الدموية (أو الخلايا الترميمية) عن طريق خلايا خاصة (الميجاكاريوسيت megakaryocytes). في أثناء عملية تكوين خلايا الدم، فيسمى ندرة أو قلة الصفائح الدموية thrombocytopenia.

## المتطلبات الغذائية لتكوين الخلايا الحمراء

للكريات الحمراء عمر محدد، يقدر بحوالى ١٠٠ يوم. وبعدها تهلك هذه الخلايا. وهذا يعنى أن ١٪ من خلايا الدم ينبغي أن يتم تجديده يوميا، وذلك لتعويض هذا القدر الذى يتحطم يوميا أيضا. ولكي يتم ذلك، فلا بد من توفر عناصر غذائية معينة: كالبروتينات التى توفر الأحماض الأمينية التى تستخدم فى بناء بروتينات الجسم، ومنها بروتينات الكريات الحمراء.

ولابد أيضا لبناء الهيموجلوبين من توفر عنصر الحديد بشكل كاف فى الغذاء. وفى حالة عدم توفره بالقدر الكافى، تحدث حالة من حالات الأنيميا تعرف بأنيميا نقص الحديد iron deficiency anemia. وفى هذه الحالة تبدو الكريات الحمراء ضاحية باهتة اللون. نتيجة لنقص مادة الهيموجلوبين. هذا، ويتم تدوير نسبة كبيرة من حديد الكريات المستهلكة، لإعادة الاستفادة منه مرة أخرى فى تصنيع خلايا دم حمراء جديدة. وعلى هذا، فلا بد من تزويد الجسم بكميات إضافية يوميا بالحديد. ففى حالة الذكور ينبغي ألا يقل هذا القدر عن ٥ جرامات يوميا، فى حين تحتاج الإناث منه على ما يعادل ضعف هذا القدر، أى حوالى ١٠ جرامات من الحديد يوميا، ويمكن تلييل هذا بسهولة؛ إذ يرجع ذلك إلى أن النساء يفقدن قدرا من الحديد فى أثناء دورات الطمث، وهذا مما يجب تعويضه باستمرار.

كذلك، فإن الأشخاص الذين يتعرضون للإدماة فإنهم بحاجة إلى كميات إضافية من الحديد فى الغذاء؛ وذلك لتعويض الفاقد منه خلال عمليات النزف وفقدان الدم. وهناك أيضا عنصران آخران مهمان فى تكوين الدم، الأول منهما يعرف بفيتامين ب<sub>١٢</sub> (وهو يعرف أيضا بالعامل المضاد للأنيميا)، أما من الناحية الكيميائية فيسمى السيانوكوبالامين cyanocobalamine أما العنصر الثانى فهو حمض الفوليك folic acid، وبدون فيتامين ب<sub>١٢</sub> لا يتم الاستفادة من حمض الفوليك، بل يختل أيضًا،

وينجم عن ذلك نقص كبير في عدد كريات الدم الحمراء، التي تصبح ذات أحجام غير منتظمة، كما تبدو بوجه عام كبيرة الحجم، ولذا يطلق عليها أنيميا الكريات الكبيرة megaloblastic anemia أو الأنيميا الخبيثة pernicious anemia وكثيرا ما يرتبط هذا النوع من الأنيميا بنقص في خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية، ذلك أن هذا الفيتامين له دور كبير في تكوين الخلايا البيضاء، والصفائح الدموية.

وهذا الفيتامين (ب<sub>12</sub>) على وجه الخصوص، يصعب امتصاصه من القناة الهضمية ونقله إلى الدم، في حالة نقص مادة جليكوبروتينية. تفرزها المعدة ضمن عصارتها. وتعرف بالعامل الداخلي intrinsic factor؛ إذ تساعد هذه المادة في امتصاص فيتامين ب<sub>12</sub>، الذي يُعرف أيضا بالعامل الخارجي.

ويتم تخزين فيتامين ب<sub>12</sub> بعد امتصاصه في الكبد، حيث ينتقل منه إلى نخاع العظم الأحمر، ليشارك في تكوين ونضج خلايا الدم الحمراء. وتكفي هذه الكمية المخزنة في الكبد لعدة سنوات. وفي حالة إخفاق المعدة في إنتاج العامل الداخلي، فإن فيتامين ب<sub>12</sub> المنتص لا يكون كافيا؛ وبالتالي تحدث حالة من حالات الأنيميا، تعرف بأنيميا الخلايا الكبيرة macrocytic anemia. التي تسمى أيضا الأنيميا الخبيثة. ولأن فيتامين ب<sub>12</sub> يتم تخزينه أيضا في أكباد الحيوانات، فإن استخدام هذه الأكباد كغذاء، كان من الإجراءات الشائعة والمفيدة في علاج هذا النوع من الأنيميا، وقد استعيض عن ذلك الآن بحقن فيتامين ب<sub>12</sub>.

وثمة نوع آخر من الأنيميا، يعرف بأنيميا الخلايا المنجلية sickle-cell anemia، وهو ينتج عن بعض العيوب الوراثية في تكوين البروتين. وفي هذه الحالة، يحل الحمض الأميني فالين valine، في جزيء الهيموجلوبين، مكان حمض أميني آخر يعرف بحمض الجلوتاميك glutamic acid، وذلك في الموقع السادس، في سلسلة واحدة من متعدد الببتيد (البروتين)، على الرغم من بقاء بقية الأحماض الأمينية وعددها 149، كل من مكانه دون أي تغيير يذكر!

وفي هذه الحالة (أنيميا الخلايا المنجلية) تتخذ الخلايا أشكالا غير منتظمة، حينما يكون الهيموجلوبين مختزلا (أي خاليا من الأكسجين). إلا إنها تشبه المنح بشكل عام، وتكون عرضة للتحلل بمعدل عال، فيؤدي ذلك إلى الأنيميا.

## العوامل التي تؤثر في تكوين الدم

يتم التحكم في ظاهرة بقاء عدد كريات الدم الحمراء ثابتا، وذلك لضمان تزويد الأنسجة بقدر كاف من الأكسجين. وتتحكم العوامل التالية في تكوين الدم:

أولا: تزويد الأنسجة بالأكسجين ودور الإريثروبويتين:

إن أية عملية من شأنها تقليل إمداد الأنسجة بالأكسجين (hypoxia)، تسهم في زيادة معدل تكوين الكريات الحمر، ويحدث هذا في الحالات الآتية:

- ⊖ التواجد في الأماكن المرتفعة high altitudes كالانتقال إلى المناطق الجبلية.
- ⊖ تزايد الطلب على الأكسجين، كما في حالة الرياضيين.
- ⊖ فقدان كمية كبيرة من الكريات الحمر في حالة النزيف الشديد.
- ⊖ الأمراض الرئوية، وفشل القلب المزمن.

ويبدو أن آلية تأثير نقص الأكسجين النسيجي في عملية تكوين الدم، تتم عن طريق تحفيز إطلاق هرمون الإريثروبويتين، تحت الظروف والأحوال سالفة الذكر.

هرمون الإريثروبويتين:

يتألف هذا الهرمون من مادة جليكوبروتينية، ذات وزن جزيئي يصل إلى 35.000 دالتون ويوجد هذا الهرمون عادة في بلازما الدم، بتركيز منخفض، أما فترة نصف عمره فتصل تقريبا إلى 5 ساعات.

مصادره:

⊖ خلال المرحلة الجنينية: يتم إنتاج هذا الهرمون غالبا، خلال المرحلة الجنينية، بواسطة الكبد.

⊖ في البالغين: تسهم الخلايا الطلائية الداخلية endothelial cells للشعيرات المحيطة بالأنبيبيات peritubular capillaries الكلوية في إنتاج حوالي 85% من الإريثروبويتين، بينما تسهم خلايا الماكروفاج، التي تعرف بخلايا كوبفر في الكبد بحوالي 15% من هذا الهرمون. ولهذا، فإنه يلاحظ أن المرضى، الذين يعانون من الفشل

الكلوى، يعانون أيضا من الأنيميا الحادة، لأن إنتاج الهرمون، عن طريق الكبد- في هذه الحالة- لا يستطيع أن يعوض ما أخفقت الكلى في إنتاجه.

آلية عمل الهرمون:

ترتبط جزيئات الهرمون بمستقبلات خاصة، توجد على أسطح الخلايا الجذعية الحساسة لجزيئات الإريثروبويتين، فيؤدى ذلك إلى:

→ زيادة أعداد الخلايا الجذعية، عن طريق تحفيز الانقسامات الخلوية mitosis.  
→ تحفيز تطور هذه الخلايا وتحويلها إلى سليفة الأرومة الحمراء proerythroblasts.

→ تسجيل كل مراحل نمو الخلايا السابقة proerythroblasts إلى الخلايا الحمراء الناضجة.

هذا، ويجدر ملاحظة أن هرمون الإريثروبويتين، يتم الآن تصنيعه عن طريق تقنيات إعادة الاتحاد الجيني الخاص بالDNA، وبهذا فإنه قد أصبح الآن متوافرا، كمادة علاجية- لاسيما في حالات الأنيميا الناتجة عن الفشل الكلوى.

تحفيز إفراز الإريثروبويتين:

→ يعتبر نقص تركيز الأكسجين في الخلايا والأنسجة، من العوامل المهمة في تحفيز الكلى لإنتاج هذا الهرمون. وثمة دليل قوى على أن الضغط الأكسيجيني في الأنسجة الكلوية، يعد من العوامل الأساسية المنظمة لتكوين الإريثروبويتين.

→ زيادة القلوية alkalosis، الحادثة في الأماكن المرتفعة.

→ أملاح الكوبالت والهرمونات الذكرية.

محرضات بيتا الأدرينرجية  $\beta$  adrenergic والأدينوزين adenosine تسهلان من إفراز هذا الهرمون، في حين تقلل مضادات الأدينوزين، كمادة النيوفيلين الموجودة في الشاي، من إفراز الهرمون.

ثانيا: الحالة الصحية لنخاع العظم

يعتبر نخاع العظم السليم، من العوامل الأساسية لإنتاج خلايا الدم الحمراء، وهناك بعض المؤثرات التي قد تتلف نخاع العظم مثل الأشعة السينية X ray والإشعاعات

الذرية، وبعض العقاقير كالكلورامفينيكول، والأورام الخبيثة. وينجم عن كل ذلك ما يعرف بالأنيميا التنسجية aplastic anemia.

### ثالثاً: سلامة الكبد

الكبد من الأعضاء المهمة في عملية تكوين الدم، لا سيما تكوين الكريات الحمراء؛ ذلك أنه يعتبر موقعا مهما لما يلي:

- ١) تكوين الجزء الجلوبيني globin من جزيء الهيموجلوبين.
- ٢) تكوين ما يقرب من ١٥٪ من هرمون الإريثروبويتين.
- ٣) تخزين كل من الحديد وفيتامين ب<sub>١٢</sub>.

### رابعاً: الهرمونات

هناك مجموعة من الهرمونات - بخلاف الإريثروبويتين والجليكوبروتينات الأخرى، التي تعمل بشكل موضعي في نخاع العظم الأحمر - ذات تأثير كبير في عملية تكوين خلايا الدم الحمراء، ومنها هرمونات الغدة الدرقية، والهرمونات الذكرية، وهرمونات قشرة الغدة الكظرية. وكلها تعمل على تحفيز تكوين كريات الدم الحمراء.

### خامساً: الغذاء

تتأثر عملية تكوين خلايا الدم الحمراء تأثيراً كبيراً بالحالة الغذائية للكائن الحي، وعناصر الغذاء المختلفة، وذلك على النحو الآتي:

#### ١) البروتينات:

البروتينات ذات القيمة البيولوجية العالية، مهمة جداً لعملية إنتاج الخلايا الحمراء. وذلك لأنها تدخل في تصنيع بروتين الجلوبين، وهو الجزء البروتيني في جزيء الهيموجلوبين.

#### ٢) عنصر الحديد:

الحديد من العناصر المعدنية المهمة. في تكوين جزيئات كل من الهيموجلوبين (الجلوبين الدموي)، واليوجلوبين (الجلوبين العضلي)، وأنزيمات السيوكروم

أوكسيديز، والبيروكسيديز، والكاتاليز. ويصل متوسط ما يحتاجه الإنسان من الحديد إلى ٢٠ ملليجراما يوميا. إذ إن ما يفقده الرجل من الحديد يوميا، يقترب من ٠,٦ ملليجرام، بينما تفقد المرأة ضعف هذا القدر، وذلك بسبب فقدان الحديد خلال الدورات الحثوية. يحتوى الجسم كله على حوالى ٤ جرامات من الحديد، يشكل حديد الهيموجلوبين وحده حوالى ٧٠٪ من هذا القدر، بينما يمثل حديد الميوجلوبين حوالى ٣٪، بينما تحتوى الأنزيمات على قدر ضئيل من هذا العنصر المهم. أما الكمية المتبقية من حديد الجسم التى تصل إلى ٢٧٪، فيتم تخزينها فى الكبد والطحال ونخاع العظم الأحمر. على شكل مادة تسمى حديدن (فريتين) ferritin، وهى المادة التى يتم تخزين الحديد على هيئتها فى هذه الأعضاء. هذا، ويصل المستوى الطبيعى للحديد، فى بلازما الدم، إلى حوالى ١٣٠ ميكروجراما فى كل ١٠٠ ميللى فى الرجل، بينما تصل إلى ١١٠ ميكروجرامات فى كل ١٠٠ ميللى فى المرأة. ويتم نقل الحديد فى بلازما الدم بعد ارتباطه بمادة بروتينية تعرف بالترانسفيرين transferrin، والتى تصل درجة تشبعها بالحديد إلى حوالى ٣٥٪ كما يتم تنظيم الحديد الكلى المختزن فى الجسم عن طريق التغيرات التى تحدث فى معدل امتصاصه المعوى.

#### امتصاص الحديد:

الحديد الموجود فى المواد الغذائية، يكون عادة فى العورة ثلاثية التكافؤ (أى على هيئة حديدك)  $Fe^{+++}$ . ويساعد فى عملية استخلاص الحديد من مركبائه فى المعدة، توفر كل من حمض الهيدروكلوريك HCl وفيتامين ج، وهذا يساعد فى ذوبان الحديد وتحويله إلى مركبات الحديدوز  $Fe^{++}$  ثنائى التكافؤ، والذى يمكن امتصاصه بسهولة. وبالتالي فإن أنيميا نقص الحديد قد تكون أحد مضاعفات الاستئصال الجزئى للمعدة partial gastrectomy.

وثمة بعض العوامل التى تحول دون امتصاص الحديد، ومنها حمض الفيتيك phytic acid، الموجود فى الحبوب، ومنها أيضا مجموعات أو أملاح الفوسفات والأوكسالات، وهذه المواد تتفاعل مع الحديد، لتكوين مواد غير ذائبة لا يمكن امتصاصها من الأمعاء.

ويمتص معظم الحديد في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة. أما التفصيلات الخاصة بامتصاص الحديد، فلم يتم حسمها بعد. ومع ذلك، تحتوي خلايا الطبقة المخاطية في الأمعاء الدقيقة على حوامل للحديد داخل هذه الخلايا، وهي التي تزود الميتوكوندريا ببعض الحديد، أما الباقي فينقسم فيما بين الأبوبفيريتين apoferritin في خلايا الطبقة المخاطية والترانسفيرين transferrin. أما الأبوبفيريتين، فيوجد في مخاطية الأمعاء وأنسجة الأعضاء الأخرى، كالكبد متحدا مع الحديد ومكونا الفيريتين. أما الحديد المرتبط مع الفيريتين في مخاطية الأمعاء، فيتم التخلص منه، حينما تنتشر الخلايا في تجويف الأمعاء، في نهاية دورة حياتها.

وتتناسب كمية الترانسفيرين، تناسباً عكسياً في بلازما الدم، مع كمية الحديد في الجسم، وكلما زاد تشبع الترانسفيرين بالحديد، زاد ما يذهب منه إلى الفيريتين، في خلايا الطبقة المخاطية المعوية. ويزيد امتصاص الحديد، حينما يقل الحديد في مخازنه بالجسم، أو حينما تتكون كريات الدم الأحمر بمعدل عال، بينما يقل امتصاصه حينما يزيد الحديد في مخازن الجسم.

#### نقص الحديد:

يزيد تركيز الترانسفيرين، حينما يقل تشبعه بالحديد؛ وبالتالي يتحرك مزيد من الحديد من الحوامل الموجودة داخل الخلايا إلى الترانسفيرين، ويقل ما يرتبط منه بالأبوبفيريتين؛ وعلى ذلك يقل ما يفقد منه مع الخلايا المخاطية.

#### التحمل الحديدي:

حينما يقل تركيز الترانسفيرين يزيد تشبعه بالحديد؛ وبالتالي يقل ما يذهب من حديد الحوامل داخل الخلايا إلى الترانسفيرين، وبذا يزيد ما يرتبط منه مع الأبوبفيريتين. فيؤدي ذلك إلى فقدان كمية كبيرة من الحديد مع الخلايا المخاطية.

#### الحدد الدموي (ترسيب الحديد على هيئة جسيمات دقيقة):

من أسباب ظاهرة الحدد الدموي hemosiderosis ترسيب دقائق مشحونة بالحديد، تعرف بالهيموسيدرين hemosiderin. في الأنسجة في حالات التحمل الحديدي.



أما حلقة الهيم فتتفتح وينطلق الحديد، لتحمله في الدم جزيئات الترانسفيرين، إما إلى نخاع العظم الأحمر. لبناء كريات دم حمراء جديدة، وإما إلى الخلايا الكبدية والطحال، حيث يتم تخزينه على هيئة فريتين، لحين الحاجة إليه مرة أخرى.

يتحول الجزء البروتوبورفيريني protoporphyrin part من الهيم heme خلال عدة خطوات مختلفة، إلى الصبغة المرارية البيليروبين bilirubin التي يتم إفرازها عن طريق الكبد، ضمن مكونات العصارة المرارية.

ويؤدي التأكسیر الشديد للكريات الحمراء- كما في حالات أنيميا التحلل الدموی- ونقل الدم غير المتوافق- إلى تكوين كميات كبيرة من مادة البيليروبين، التي تجمع الجند والأغشية المخاطية. تتلون باللون الأصفر، ويعرف هذا بتحلل الدم اليرقانی.

